



膀胱平滑筋の 刺激を介する弛緩反応における一酸化窒素合成酵素の重要な役割

著者	佐竹 洋平
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16824号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00096825

学 位 論 文 要 約

博士論文題目膀胱平滑筋の β 刺激を介する弛緩反応における一酸化窒素合成酵素の
重要な役割.....

.....東北大学大学院医学系研究科医科学 専攻

.....外科病態学 講座 泌尿器科学 分野

学籍番号 B2MD5053氏名 佐竹 洋平.....

【背景】

一酸化窒素合成酵素(NOS)は一酸化窒素(NO)を誘導し、下部尿路機能の制御に様々な役割を担っている。特に NO は尿道と前立腺平滑筋の弛緩に大きく関与し、最近ではその効果を促進する Phosphodiesterase type-5 (PDE-5) 阻害剤が男性の下部尿路症状に対して用いられるようになった。一方で NO が膀胱平滑筋を弛緩させる作用は非常に小さく、膀胱における NOS の役割は十分に明らかにされていない。また、NOS には 神経型 (nNOS), 内皮型 (eNOS), 誘導型 (iNOS) と 3 種類の isoform が存在するが、膀胱におけるそれらの役割分担も明らかではない。これまでの NOS に関する下部尿路の薬理学的研究は、その多くが NOS 阻害薬を用いて行われてきたが、NOS 阻害薬にはその作用特異性に問題がある。nNOS knock-out (KO)マウスを用いた報告もあるが、ノックアウトされていない他の isoform の代償機構が問題となる。そこで私は、nNOS KO, eNOS KO マウスおよび n/eNOS ダブル KO マウスを用いて膀胱平滑筋の機能を解析した。

【方法と結果】

nNOS KO, eNOS KO, n/eNOS KO マウス および control として C57BL6 野生型 (WT)マウスを用いた。蛍光免疫染色によって、WT マウスの膀胱に nNOS, eNOS および iNOS がいずれも尿路上皮と膀胱平滑筋に発現していることを確認した。次に膀胱筋片を作成し、各弛緩薬に対する弛緩反応とカルバコール(CCh)に対する収縮反応を評価した。尿路上皮を除去してもイソプロテレノールに対する弛緩反応と CCh による収縮反応への影響はみられなかったことから、尿路上皮における NOS は上記弛緩および収縮反応に関与しないことが示唆された。CCh による収縮反応は nNOS KO, eNOS KO, n/eNOS KO マウスいずれも WT マウスに比べて差をみとめなかった。一方で、イソプロテレノールに対する弛緩反応は、WT に比べて nNOS KO マウスにおいて有意に減弱、n/eNOS KO マウスにおいてはさらに大きく減弱していた。WT マウスにおいて Ca 依存性 K^+ (KCa)チャネルを charybdotoxin と apamin によって阻害するとイソプロテレノールによる弛緩反応は大きく減弱した。さらに NS1619 によって KCa チャネルを直接刺激すると、n/eNOS KO マウスの弛緩反応は WT マウスと同等に弛緩した。以上から nNOS および eNOS は β 受容体を介する弛緩反応において、KCa チャネルを活性化する経路に関与していることが示唆された。しかし、NO 供与剤である NONOate および 血管弛緩作用のある過酸化水素による弛緩反応はみられなかった。

(書式 18) 課程博士

【結論】

nNOS および eNOS は β 受容体を介する膀胱平滑筋の弛緩反応に関与する。しかしその機序は NO の産生とは独立しており、NOS 自体または NOS が産生する NO 以外のメディエーターが KCa チャネルの活性化に影響する経路が想定される。この機序をより詳細に検討することにより、過活動膀胱などの下部尿路機能障害に対する新たな治療の発展につながると考える。